

TD de chimie n°1 : Substitutions nucléophiles

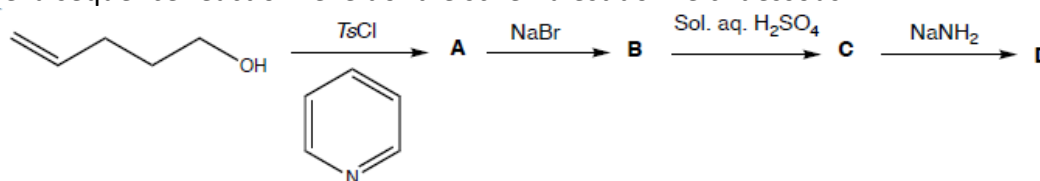
TD : exercices n°1-3-5

Extrait du programme officiel

Notions et contenus	Capacités exigibles
Substitution nucléophile aliphatique avec activation de l'aptitude nucléofuge Formation et réactivité d'esters sulfoniques : — conversion d'un alcool en ester sulfonique; — formation de composés par substitution nucléophile sur un ester sulfonique; mécanismes limites. Conversion d'un alcool en halogénoalcane par action d'une solution concentrée d'halogénure d'hydrogène; mécanismes limites.	Comparer les réactivités des liaisons carbone-oxygène dans le cas des alcools, des esters sulfoniques et des ions alkyloxoniums. Commenter, dans une synthèse multi-étapes, le choix de l'activation d'un alcool par protonation ou par passage par un ester sulfonique.
Substitution nucléophile aliphatique avec activation du caractère nucléophile Activation nucléophile des alcools et phénols : formation d'alcoolates par réaction acido-basique. Synthèse d'éther-oxydes par la méthode de Williamson; mécanisme. Formation d'ions énolate : acidité de l'atome d'hydrogène en position α d'un groupe carbonyle. Équilibre céto-énolique. Généralisation aux espèces chimiques possédant un atome d'hydrogène en position α d'un groupe π -accepteur. C-alkylation en position α d'un groupe carbonyle de cétone : mécanisme limite S_N2 .	Proposer une voie de synthèse d'un éther-oxyde dissymétrique. Interpréter la formation de plusieurs produits à partir de résultats expérimentaux fournis. Justifier l'acidité d'un composé énolisable. Justifier une éventuelle exception au caractère généralement déplacé de l'équilibre céto-énolique en faveur de la forme céto. Justifier la restriction de la C-alkylation aux cétones énolisables.

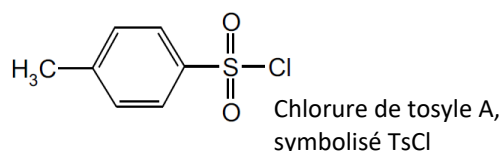
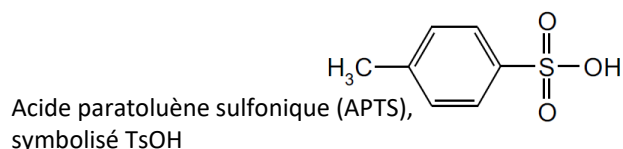
Exercice n°1 : Synthèse multi-étapes.

On considère la séquence réactionnelle dont le schéma est donné ci-dessous :

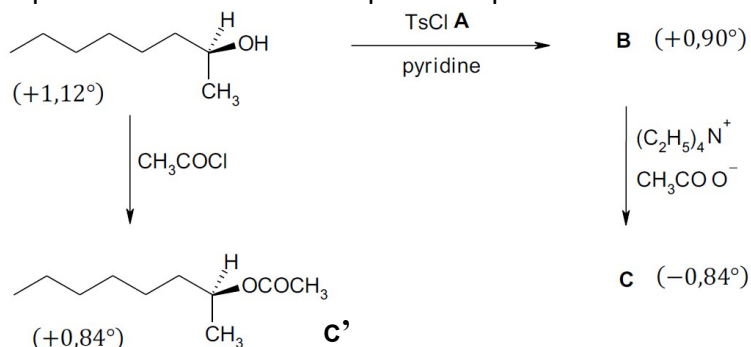


- Donner les formules topologiques de **A** et **B**.
- Écrire l'équation de la réaction de formation de **A** à partir de l'alcool et du chlorure de tosylo en présence de pyridine.
- Indiquer le mécanisme vraisemblable de la transformation **A** $\rightarrow$ **B**.
- Préciser pourquoi il n'est pas possible d'obtenir directement **B** :
 - en opposant du bromure de sodium dissous dans le DMSO (solvant de formule $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$) au pent-4-èn-1-ol ;
 - en chauffant le pent-4-èn-1-ol en présence d'une solution concentrée de HBr.
- Le composé **B** est traité par une solution aqueuse d'acide sulfurique. Les alcools **C** et **C'** sont obtenus, **C** étant majoritaire. Donner le mécanisme modélisant la transformation **B** $\rightarrow$ **C** et justifier la sélectivité de la réaction.
- Le composé **C** se cyclise en **D** en milieu basique. Écrire le mécanisme de la transformation **C** $\rightarrow$ **C'**.

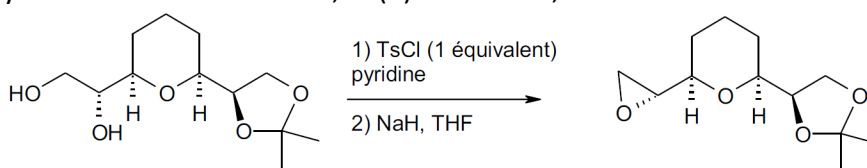
Données : $pK_A(\text{NH}_3/\text{NH}_2^-) = 35$; $pK_A(\text{ROH}/\text{RO}^-) = 16$ à 18 .

Exercice n°2 : Synthèse de deux esters énantiomères ; méthode au tosylate.

- 1) Justifier l'acidité particulière de l'APTS. Quel est l'intérêt de ce réactif en synthèse organique ?
- 2) Identifier la nature des composés **B** et **C** dans le schéma réactionnel ci-après (les nombres entre parenthèses désignent le pouvoir rotatoire mesuré pour chaque solution lors de la synthèse).



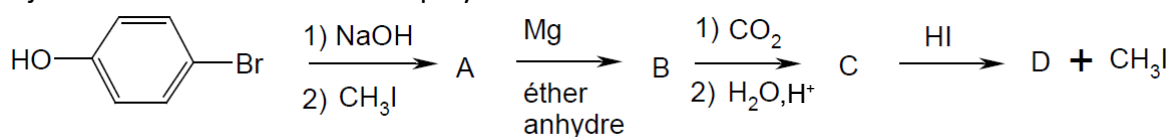
- 3) Quel est l'intérêt d'utiliser de l'acétate de tétraéthylammonium pour le passage de **B** à **C** ?
- 4) Quelle relation existe-t-il entre **C** et **C'** ? Quel est l'intérêt du passage par le tosylate **B** dans la deuxième voie de synthèse ?
- 5) Au cours de la synthèse d'un antitumoral, la (+)-muconine, on rencontre la transformation suivante :



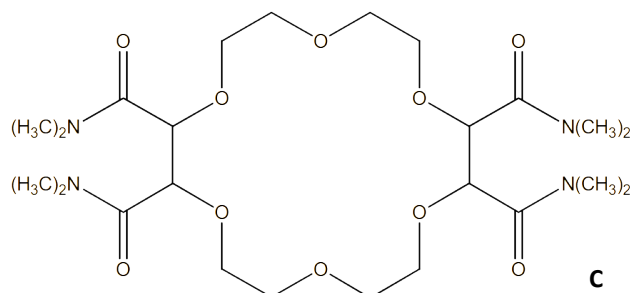
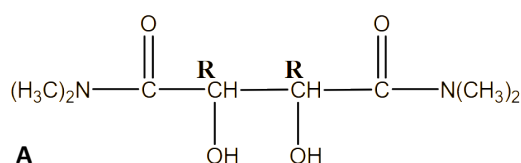
Écrire le produit de la première étape et interpréter la régiosélectivité. Quel est le rôle de NaH dans la deuxième étape ? Expliquer sachant que $\text{pK}_\text{A}(\text{H}_2/\text{H}^-) = 35$ et $\text{pK}_\text{A}(\text{RR}'\text{CHOH}/\text{RR}'\text{CHO}^-) = 16,5$. Écrire le mécanisme de formation du produit final.

Exercice n°3 : Préparation de l'acide 4-hydroxybenzoïque

Identifier les produits A, B, C et D de la suite de réactions ci-dessous. Expliquer l'utilité de la première étape et justifier le choix de la base employée.

**Exercice n°4 : Synthèse d'un éther couronne.**

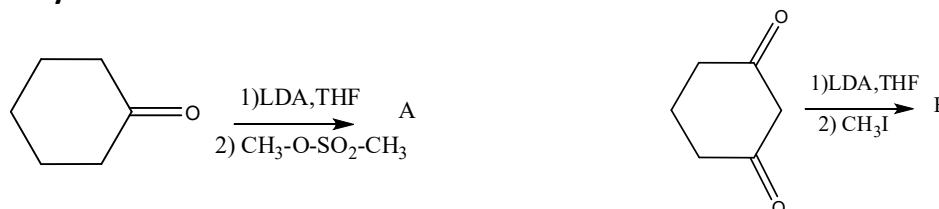
LEHN et ses collaborateurs ont découvert des méthodes de synthèse de molécules couronnes qui peuvent servir de catalyseur lorsqu'ils sont sous forme de complexe en emprisonnant un cation métallique à l'intérieur de la cavité.



Le composé **A** ci-dessus réagit avec le composé **B** de formule $\text{I-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-I}$ en présence d'éthanolate de tallium ($\text{TI}^+ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^-$). Sachant que l'éthanolate de tallium joue le même rôle que l'éthanolate de sodium, proposer un mécanisme expliquant l'obtention de la molécule couronne ci-dessus **C** dont la stéréochimie sera indiquée.

Le rendement de la synthèse de **B** n'est pas très élevé. Voyez-vous une explication à cela ?

Exercice n°5 : C-Alkylation



1. Identifier A et B.
2. Qu'obtiendrait-on en répétant la réaction sur A ? sur B ?

Éléments de correction

Exercice n°2

1) L'APTS est relativement acide car sa base conjuguée est stabilisée par mésomérie :

En plus d'être un acide relativement fort, il est intéressant car il est soluble en solvant organique (contrairement aux acides classiques H_2SO_4 , HCl , plutôt solubles dans l'eau).



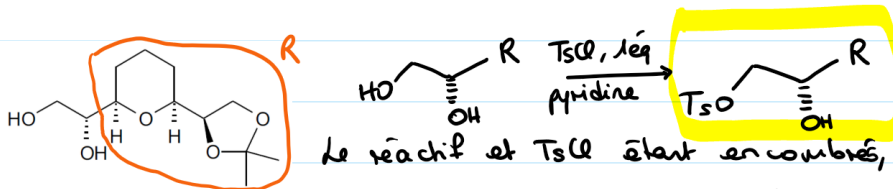
3) L'ion N^+ est un catalyseur par transfert de phase : sa charge le rend soluble en phase aqueuse, ses chaînes carbonées le rendent soluble en phase orga. Il permet donc d'amener le nucléophile (CH_3COO^- , ion soluble dans l'eau), sous forme de paire d'ions (N^+ , I^-) soluble en phase organique, et donc au contact du réactif.

4) C' est obtenu avec rétention de configuration :

C et C' sont énantiomères.

Le passage par le tosylate permet d'activer l'électrophilie du réactif puis d'obtenir l'ester par une $\text{S}_\text{N}2$ ce qui conduit à une inversion de configuration du C^* par rapport au réactif.

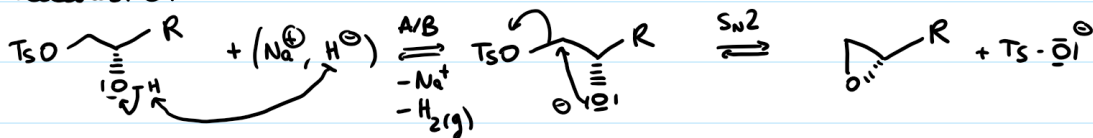
5)



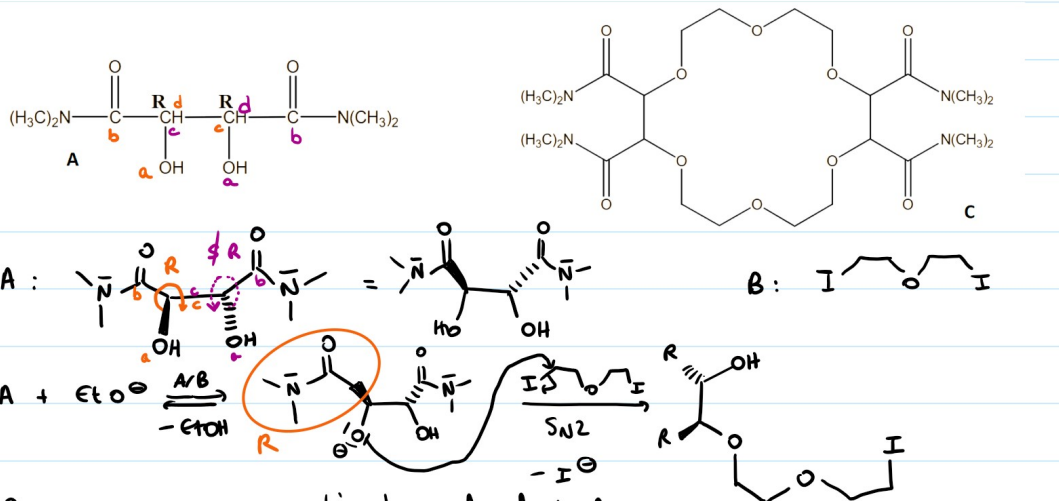
Le réactif et TsCl étant encombrés, l'alcool primaire, moins encombré, est plus réactif que l'alcool secondaire d'où la régiosélectivité observée.

NaH est une **basse forte, non nucléophile**, qui déprotone quantitativement ($K^o = 10^{35-16} \gg 1$) l'alcool restant, ce qui active sa nucléophilie.

Mécanisme :



Exercice n°4

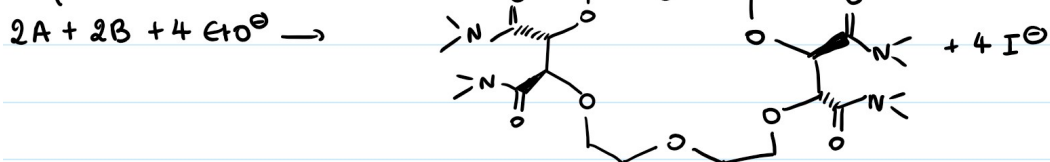


On recommence sur l'autre alcool de A

avec un nouvel équivalent d' EtO^- et un nouvel équivalent de B

Puis à nouveau, avec un nouvel équivalent de A et 2

équivalents d' EtO^- . Ainsi :



Le rendement n'est pas bon car toutes les molécules étant bifonctionnelles, il est difficile de contrôler "qui s'associe avec qui".

Il peut y avoir formation de cycles plus petit (1 éq de A et 1 éq de B) ou plus grands (3 équivalents de chaque ou plus), il peut même y avoir polymérisation :

